Beiträge zur Kenntnis des bilateralen Brustdrüsenkrebses und dessen Metastasen in die Ovarien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

MINNA ZALELSOHN

aus Schaulen (Russland).

Mit einer Tafel.

Giessen 1911.

v. Münchow'sche Hof- und Univ.-Druckerei Otto Kindt.



Beiträge zur Kenntnis des bilateralen Brustdrüsenkrebses und dessen Metastasen in die Ovarien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

MINNA ZALELSOHN

aus Schaulen (Russland).

Mit einer Tafel.

Giessen 1911.

v. Münchow'sche Hof- und Univ.-Druckerei Otto Kindt.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Giessen.
Referent: Professor Dr. Bostroem.

Ausgehend von einer in mehr als einer Richtung interessanten und wichtigen Beobachtung eines doppelseitigen Karzinoms der weiblichen Brustdrüse mit Metastasen in beiden Ovarien soll hier zunächst die Form und das gleichzeitig doppelseitige Vorkommen der Brustdrüsenkrebse und dann vor allen Dingen die Metastasenbildung in die Ovarien einer Besprechung unterzogen werden.

Die erwähnte Beobachtung betraf eine 28 Jahre alte Frau, welche 3 mal, zuletzt nahezu vor 2 Jahren, geboren hatte. Die Menses, die immer sehr stark gewesen seien, sind genau seit 3 Monaten nicht mehr erschienen.

Nach den kurzen Notizen des behandelnden Arztes, des Herrn Dr. Rühl, Frauenarzt in Dillenburg, sei zuerst ein Tumor im rechten Ovarium, dann ein solcher in der rechten Brustdrüse aufgetreten; darauf habe man eine Geschwulst im linken Ovarium wahrgenommen, und endlich sei in kürzester Zeit nach Konstatierung der ersten Geschwulstbildung eine solche auch in der Substanz der linken Mamma zu rascher Entwicklung gekommen. Gleichzeitig habe sich eine ganz kolossale Abmagerung bemerkbar gemacht, so daß innerhalb von wenigen Wochen, während welcher die Geschwülste der genannten Organe rapide an Größe zunahmen, das frühere Gewicht von 132 Pfund auf 96 Pfund zurückging.

Ungefähr 8 Wochen nach dem Auftreten der ersten Geschwulstbildung und der damit einsetzenden Kachexie wurden gleichzeitig beide Brustdrüsen und beide Ovarien exstirpiert; die Entfernung der letzteren machte gar keine

Schwierigkeiten, da absolut gar keine Verwachsungen vorhanden waren und eine, wenn auch kurze, so doch ausgesprochene Stielbildung vorhanden war.

Da die Patientin jedoch in hohem Grade geschwächt war, und sofort nach der Operation eine ausgesprochene Schwäche sich eingestellt hatte, war der Tod, der zwei Tage nach der Operation eintrat, trotz reichlicher Exzitantien, nicht mehr aufzuhalten.

Bei der bald nach dem Tode vorgenommenen Sektion fand sich das Herz enorm schlaff; die Muskulatur desselben ließ sich fast zwischen den Fingern zerdrücken. Im übrigen fanden sich keinerlei Metastasen mehr.

Die durch die Operation gewonnenen Präparate, die beiden Brustdrüsen und die beiden Ovarien, wurden dem pathologischen Institut zu Gießen zur Untersuchung übersandt, wo ich Gelegenheit hatte, sie einem genaueren Studium zu unterziehen.

Der rechtsseitige Brustdrüsentumor hat eine Länge von 12,5 cm, eine Breite von 11 cm und eine Dicke von 4,5 cm. Der Warzenhof ist mäßig stark pigmentiert, die Mamilla wenig zapfenförmig vorspringend. Die deutlich gespannte, aber keineswegs veränderte Haut über der Mamma ist größtenteils in gewöhnlicher Weise, entsprechend dem Reichtum des subkutanen Fettpolsters, verschieblich; nur median von der Mamilla ist sie fest und unverschieblich fixiert. Als Ursache dafür erkennt man auf dem Durchschnitt, daß eine aus der Tiefe der Brustdrüsensubstanz hervorwachsende, grauweiße Geschwulst das subkutane Zellgewebe infiltrierend durchwächst und bis an die hier stärker verdickte und fixierte Kutis heranreicht. Im übrigen ergibt ein Längsschnitt durch das ganze Präparat in dem Bereiche der Mamilla, wie er in Fig. 1 der anliegenden Tafel in natürlicher Größe wiedergegeben ist, daß die ganze Drüsensubstanz der Mamma in ausgesprochen infiltrierender Weise von einer

grauweißen und graurötlich fleckigen Geschwulst eingenommen ist, welche eine größte Länge von 9,5 cm und eine Dicke von 3,3 cm hat. Die Geschwulst, die keine Knoten in der Brustdrüsensubstanz bildet, sondern eine diffuse Infiltration der ganzen Drüse darstellt und auch nicht den kleinsten Teil derselben freiläßt, hat einen schon makroskopisch erkennbaren, ganz exquisit ausgesprochen alveolären Bau. Das die Alveolen umgebende Gewebe ist spärlich entwickelt, im ganzen dunkler gefärbt und stärker gerötet und gegenüber dem leicht vorspringenden Inhalt der Alveolen eingesunken. Der letztere läßt sich mit dem Messer in geringer Menge abschaben und stellt einen trübgrauen, milchigen Saft dar. Die großen Milchgänge vor der Sammlung in der Mamilla, die Milchsäckchen, sind weit und mit einer gelbbraunen, eingedickten, kolloidähnlichen Masse ausgefüllt; gleiche kleinere Kolloidklumpen finden sich in geringer Menge in der Geschwulstmasse ganz regellos verteilt. Im lateralen Abschnitt erscheint das Tumorgewebe von der Haut durch eine noch ziemlich dicke Schicht eines groblappigen Fettgewebes getrennt. Die scharf, aber etwas unregelmäßig begrenzte Basis der Geschwulst ist allenthalben fest fixiert auf der Unterlage, welche teils aus entzündlich verdicktem Bindegewebe zum größeren Teil aber von den bindegewebig indurierten Fasern des Musculus pectoralis major gebildet wird.

Die l i n k e Brustdrüse ist 11,5 cm lang, 10,5 cm breit und bis 4 cm dick. Der Warzenhof ist mäßig pigmentiert, die Mamilla flach und eingezogen. Die Haut ist fast überall leicht verschieblich, nur median von der Mamilla etwas fester fixiert. Die ganze Drüsensubstanz wird eingenommen von einer derben Geschwulst, die eine größte Länge von 9,5 cm und eine Dicke von 2,8 cm hat. Auch diese Geschwulst ist exquisit alveolär gebaut, der grauweiße Alveolarinhalt springt leicht über dem röt-

lichgrau gefärbten Gewebe der Umgebung hervor; auch hier läßt sich wenig trüber, milchiger Saft ausdrücken; kommedonenähnliche Pfröpfe treten nicht einmal bei intensivstem Druck von außen auf. Auch hier sind die großen, weiten Milchgänge mit senfähnlicher oder kolloider Masse erfüllt; der gleiche Inhalt findet sich auch an manchen Stellen in kleinen Herden innerhalb des Geschwulstgewebes. Die Basis der Geschwulst ist scharf begrenzt; an derselben hängt wenig lockeres, nicht infiltriertes Bindegewebe und einige ebenfalls nicht infiltrierte Fasern des Musculus pectoralis major.

Das eine Ovarium hat eine sehr derbe Konsistenz, eine Länge von 8,5 cm, eine Breite von 3 cm, eine Dicke von 4,5 cm und ein Gewicht von 80 g. Die Oberfläche ist zum größeren Teil glatt, grob höckerig und zeigt an einigen Stellen kleine bis hanfkorngroße Cystchen. Sie ist mehrfach bedeckt mit gelblich bräunlich gefärbten, festsitzenden Auflagerungen, die teils erbsengroß, flach, knopfförmig gestaltet sind, teils die Form flacher, nicht selten verzweigter Spangen haben und wie es scheint Resten der durch das aus der Tiefe vordrängende Geschwulstgewebe nekrotisch gewordenen Ovarialrinde entsprechen dürften. Auf dem Durchschnitt erscheint die oberste Schicht des Ovariums, wie die in natürlicher Größe wiedergegebene Abbildung 2 der anliegenden Tafel zeigt, in der Dicke von über 1 cm von so zahlreichen einzelnen dicht gedrängten, etwa kirschgroßen Geschwulstknoten durchsetzt, daß von der gesamten Oberfläche nur wenige kleine Stellen von denselben frei sind. Diese Tumorknoten haben eine derbe Konsistenz, eine grau und graurot fleckige Färbung, und wie es scheint, einen ziemlich homogenen Bau. Das übrige, das Zentrum des vergrößerten Ovariums bildende Gewebe hat eine weiche Konsistenz, ist anscheinend frei von Geschwulstgewebe, dunkelrotgrau gefärbt und von äußerst zahlreichen dickwandigen Gefäßen

durchsetzt. An dem einen Pol findet sich eine bohnengroße glattwandige Cyste, deren Innenfläche gleichmäßig bräunlich pigmentiert ist.

Das andere Ovarium ist ebenfalls stark vergrößert, doch hat es nur eine Länge von 7 cm, eine Breite von 6 cm und eine größte Dicke von 3 cm; es hat also eine abgeplattete Gestalt. Die Oberfläche ist im ganzen eine flach hügelige; an der einen flachen Seite finden sich einige wenige gelblich bräunliche, spangenförmige Auflagerungen, wie an dem anderen Ovarium, an der anderen ist die mäßig geschwollene Tube mit dem prall gespannten Fimbrienende in ganzer Länge angelötet. Auf dem Durchschnitt erkennt man sehr zahlreiche erbsen- bis bohnengroße grauweiße Geschwulstknoten, die an der Peripherie dicht an einander gedrängt sind, aber auch in dem mehr locker gebauten Zentrum gelegen sind und sich hier aus der blutreichen Umgebung scharf hervorheben.

Hieraus ergibt sich, daß in beiden Brustdrüsen und in beiden Ovarien Geschwulstmassen vorhanden sind; in den ersteren in der Form einer diffusen Infiltration des ganzen Drüsengewebes, in den letzteren in der Form von einzelnen scharf gegenseitig begrenzten Knoten.

Die mikroskopische Untersuchung der Brustdrüsengeschwülste, die an zahlreichen, aus den verschiedensten Gegenden beider Seiten entnommenen Stücken ausgeführt wurde, hat ergeben, daß es sich um ein ungemein typisches Carcinoma simplex handelt, und zwar sei ganz besonders hervorgehoben, daß der Bau und der Charakter der Geschwulst auf beiden Seiten so absolut genau der gleiche ist, daß sich die Geschwülste beider Brustdrüsen in gar nichts unterscheiden.

Die Krebszellen stellen ziemlich kleine zarte Drüsenepithelzellen dar mit homogenem Protoplasma und im

Verhältnis zur Menge des Protoplasmas große, chromatinreichen Kern. Die Größe der Krebszellen ist nur wenig wechselnd: sie haben eine teils rundliche, teils polyedrisch abgeplattete Gestalt. Ausgesprochen zylindrische Formen sieht man nur selten und nur an der Peripherie größerer Zellhaufen. Die Krebszellenstränge sind ungemein reichlich vorhanden und äußerst mannigfaltig gestaltet; vorzugsweise sind es langgestreckte Stränge, so daß der tubuläre Charakter vorherrscht. Manche derselben bestehen nur aus einer Reihe von Zellen, die dicht hinter einander gelagert und gegenseitig abgeplattet sind. Breitere Zellstränge, die oft deutlich kugelige Erweiterungen und hin und wieder verästelte Seitengänge zeigen, enthalten natürlich zahlreichere Zellen, doch dürfte der größte Durchmesser derselben kaum dem von 5—7 neben einander gelegenen Krebszellen entsprechen. An anderen Stellen finden sich die Krebszellen nicht in solchen schlanken, mit Fortsätzen versehenen und wohl auch deutlich verzweigten Zellsträngen, sondern in der Form von kürzeren, runden oder länglich ovalen Alveolen angeordnet und hier entsprechen oft 12—16 nebeneinander gelegene Krebszellen der Breite resp. der Weite der Krebsalveolen; hier erkennt man gelegentlich an der Peripherie eine Reihe pallisadenförmig angeordnete kurze, zarte Zylinderzellen. Daß die Krebszellen demnach Abkömmlinge der Drüsenepithelien sind, braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden.

Zwischen den einzelnen, so mannigfaltig gestalteten Krebsalveolen findet sich nur sehr spärlich entwickeltes Bindegewebe, als Krebsstroma, welches meist so schmal ist, daß es nur aus einigen wenigen Bindegewebsfasern besteht. Die Krebsalveolen liegen daher überall sehr dicht nebeneinander und nur größere Gruppen solcher sind von einer reichlicheren, aber im Verhältnis immer noch spärlichen Menge von Bindegewebe umgeben, in welchem

aber meist auch noch kleine, gewöhnlich einreihige Krebsstränge nachweisbar sind. Es ist der Krebs also exquisit lappig gebaut; der makroskopisch schon so deutlich in die Erscheinung tretende alveoläre Bau bezieht sich jedoch nicht etwa darauf, daß die einzelnen Krebsalveolen als solche hervortreten, dazu sind sie ja auch viel zu klein und viel zu dicht gelagert, sondern erklärt sich vielmehr daraus, daß größere Gruppen von Krebsalveolen durch etwas reichlichere Bindegewebsmassen lappig abgegrenzt sind, weshalb diese daher in Form von Läppchen deutlich aus dem umgebenden Bindegewebe hervortreten. Diese Anordnung der Krebsalveolen in einzelnen Läppchen entspricht nun dem normalen lappig azinösen Bau der Brustdrüse. Wie die Betrachtung der Schnitte mit schwacher Vergrößerung und gerade solcher mit besonderer Färbung, insbesondere auf elastische Fasern lehrt, entsprechen die einzelnen, in Gruppen gelegenen Krebsalveolenherde den Endbläschen; inmitten der letzteren finden sich die Endverzweigungen der Drüsengänge und zu einer größeren Zahl solcher Endbläschengruppen, die durch breitere Bindegewebszüge zu den Drüsenlappen verbunden sind, gehört ein in dem Bindegewebe gelegener, oft stark verzweigter Drüsenausführungsgang. Die Anordnung der Drüsensubstanz ist also im großen und ganzen noch sehr deutlich erkennbar, nur finden sich in den einzelnen Bindegewebsmassen der Endbläschen usw. keine normalen Drüsenepithelien, sondern dicht gedrängte Alveolen von Krebszellen. Gewiß sind die Krebsalveolen in sehr viel größerer Zahl vorhanden als die einzelnen Drüsenbläschen, aber die Gesamtanordnung der ersteren entspricht so sehr der normalen, daß man wohl annehmen darf, daß die Krebszellenhaufen vielfach wenigstens in den präformierten Drüsenbläschen liegen und die Stelle der Drüsenzellen eingenommen haben; eine Membrana propria hat sich allerdings nicht deutlich nachweisen lassen. Dafür spricht

auch, daß das Bindegewebe in annähernd normaler Menge vorhanden sein dürfte. Deutlich vermehrt ist dasselbe zwischen den einzelnen Krebsalveolen sicher nicht, auch fehlt allenthalben eine kleinzellige Infiltration. Nur um die größeren Läppchen ist das Bindegewebe vielleicht etwas stärker vermehrt, doch hat es den äußerst straffen, an elastischen Fasern reichen Charakter der normalen Drüse beibehalten; auch hier fehlt eine kleinzellige Infiltration, doch finden sich hier, wie oben erwähnt, mehr oder weniger zahlreiche, meist einreihige Krebsalveolen, die den Lymphspalten zu entsprechen scheinen. Nur an ganz vereinzelten Stellen konnte eine starke Vermehrung der dicht gedrängten Krebsalveolen in den breiteren bindegewebigen Septen beobachtet werden, wodurch die Läppchenanordnung natürlich verwischt wurde. Die Krebswucherung überschreitet die Grenzen des Brustdrüsengewebes nur sehr wenig. An den Stellen der medianen Abschnitte, an welchen die Haut auf der Geschwulstunterlage fester fixiert ist, findet sich das fetthaltige Unterhautzellgewebe krebsig infiltriert bei Erhaltung eines Teiles des Fettgewebes; auch an anderen Stellen schieben sich Krebszapfen zwischen die Fettgewebszellen hinein, doch ist diese Wucherung überall nur eine recht beschränkte. Auch an der Basis ist nur auf der rechten Seite, entsprechend der festeren Fixierung der Fasern des Musculus pectoralis ein Überschreiten der Drüsengrenze seitens des Krebsgewebes festzustellen; doch sei bemerkt, daß die fixierte Muskulatur an keiner Stelle krebsig infiltriert ist.

Hiernach besteht wohl kein Zweifel, daß es sich zum Teil gewissermaßen um eine Substitution der normalen Drüsenbläschen durch Krebszellen und zum anderen Teil um eine exquisit krebsige Infiltration des Brustdrüsengewebes, teilweise auf dem Wege der Lymphspalten handelt, bis zur völligen Vernichtung des gesamten Drüsen-

gewebes beider Seiten, denn an keiner Stelle haben sich Reste desselben gefunden.

Aus diesen Befunden erklärt sich auch die Beibehaltung der Gestalt des Drüsenkörpers und der annähernd normalen Größe desselben, sowie der gleichmäßige Ersatz des Drüsenkörpers durch den Krebs ohne irgend eine hervortretende Knotenbildung.

Nur einige Besonderheiten müssen noch hervorgehoben werden. Zunächst ist auffallend, daß sehr oft kleinere, aber auch größere Drüsengänge auf das dichteste von Krebsmassen erfüllt sind, wobei das Epithel derselben stets verloren gegangen ist. Die Krebsmassen sind wie das mehrfach ganz überzeugend nachgewiesen werden konnte, aus den Krebsalveolen resp. den Endbläschen direkt in die Drüsengänge hineingewachsen, was zweifellos auch für ein Wachstum des Krebses innerhalb der präformierten Räume des Drüsenkörpers spricht. Von größtem Interesse und für den vorliegenden Fall auch nicht ohne Bedeutung ist die Tatsache, daß der Krebs offenbar an zahlreichen Stellen in das Blutgefäßsystem hineingewuchert ist. Dieser Prozeß der kontinuierlichen Infiltration der Gefäßwand von außen nach innen durch die Krebszellen konnte wiederholt in den verschiedensten Stadien beobachtet werden. Es ist wichtig festzustellen, daß sich die Krebszellen nach Durchwachsung und Zerstörung der Gefäßwand unter dem Endothel fortschieben und von diesem bedeckt beetartig in das Gefäßlumen hineinragen können. Noch einer besonderen Eigentümlichkeit muß gedacht werden. Man kann nämlich die Krebsgeschwulst untersuchen, wo man will, — ob an der Peripherie oder im Zentrum, stets findet sich das beschriebene Bild eines tubulären Carcinoma simplex; überall sind die Krebszellen in der gleichen Weise erhalten, nirgends mit einem Worte Verfettung, Nekrose und Untergang der Krebszellen mit Bildung einer zentralen Krebs-

narbe, die man doch in jedem Krebs, besonders aber in denen der Brustdrüsen als Regel und als Typus für den Krebs gegenüber dem Sarkom findet. Ob dieses Fehlen regressiver Metamorphosen mit dem schnellen Wachstum des Krebses in Zusammenhang gebracht werden darf, oder ob daraus auf eine besonders rapide Vermehrung und Wucherung der Krebszellen, die sich in den präformierten Räumen der Brustdrüse bequem und schnell ausbreiten konnten, geschlossen werden darf, bleibe dahingestellt, doch mußte diesen Erwägungen wenigstens Ausdruck gegeben werden.

Der Befund einer diffusen krebsigen Infiltration der ganzen Brustdrüse ist jedenfalls ein durchaus ungewöhnlicher und von dem gewöhnlichen Verhalten des Mammakrebses abweichender. In dem pathologischen Institut zu Gießen sind in den letzten 25 Jahren über mehrere Hunderte von Brustdrüsenkrebsen zur Untersuchung gelangt, welche teils von der hiesigen chirurgischen Klinik und hiesigen Ärzten, teils von auswärts übersandt worden waren. In einer großen Anzahl dieser Fälle wurde gelegentlich der Bearbeitung einer anderen Frage auch die nach dem Umfang und der Ausbreitung des Krebses innerhalb der Drüsensubstanz selbst einer speziellen Beachtung unterzogen. In der Regel war der Krebs in Form eines wechselnd großen, oft genug in Gestalt eines ganz kleinen Knotens meist im unteren äußeren, seltener im oberen äußeren Quadranten der Brustdrüse, am seltensten in der Mitte unterhalb der Mamilla nachweisbar, während sich stets dabei ein sehr verschieden großer Rest erhaltener Drüsensubstanz meist in mehr oder weniger atrophischem oder auch in verödetem Zustand vorfand. Nur in ganz vereinzelten Fällen war die ganze Brustdrüse von der Krebsgeschwulst eingenommen, ohne daß erkennbare Reste der ersteren auffindbar waren; in allen diesen Fällen war aber der Krebs sehr stark induriert

und geschrumpft, und im Zentrum fanden sich wie gewöhnlich die durch Untergang der ältesten Krebszellen entstandenen Krebsnarben. Es machte in allen diesen Fällen den Eindruck, als wenn die ganze Mamma mit der Zeit in den Krebs einbezogen worden war, aber nicht, wie in dem beschriebenen Falle, von vornherein in toto erkrankt war.

Kaufmann[1]) hebt hervor, daß in der Regel nur eine Mamma und zwar gewöhnlich mit der Bildung eines Knotens bald im oberen, bald im unteren äußeren Quadranten, bald an einer beliebigen anderen Stelle erkrankt; es könnten aber auch beide Mammae gleichzeitig oder nacheinander befallen werden. Selten erkranke von vornherein die ganze Mamma zugleich mit der Haut.

Nach Birch-Hirschfeld[2]) ist die gewöhnliche Form des Mammakrebses das sogen. Carcinoma simplex, welches zwischen Markschwamm und Szirrhus die Mitte halte. In Rücksicht auf ihr histologisches Verhalten sei eine Form als tubuläres Karzinom von Billroth bezeichnet worden, weil die Krebszellenherde hier meist langgestreckte, oft röhrenartige Form zeigten. Diese Form zeichnete sich durch ihre Neigung zum Fortschreiten in Form einer diffusen Verhärtung aus (Infiltration der Saftkanäle), während die knotige, knollige Form (die nach ihrer Konsistenz wieder dem Markschwamm oder dem Szirrhus entsprechen könne) durch azinöse Anordnung der Krebszellenherde ausgezeichnet sei (azinöses Karzinom Billroth, vorwiegende Infiltration der periazinösen Räume). Übrigens kämen Übergänge zwischen beiden Formen vor. Die größte Zahl der Erkrankungen falle auf die Zeit zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr; die

[1]) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 5. Aufl. 1909. S. 1058.

[2]) Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 4. Aufl. 1894. S. 987.

rechte Brustdrüse werde etwas häufiger befallen als die linke.

Nach Billroth[1]) tritt der Brustdrüsenkrebs in der Regel zwischen dem 30. und 60. Jahre auf, selten früher oder später. Am häufigsten bilde sich nur in einer Brust, zumal in dem unteren und äußeren Teil derselben, eine anfangs kleine, schmerzlose Geschwulst. In beiden Brüsten könnten zugleich oder bald nacheinander Karzinome auftreten; dies verschlimmere die Prognose des Verlaufes sehr. In manchen Fällen entstehe keine isolierte Geschwulst in der Brust, sondern die ganze Drüse mit der Haut werde zugleich krank. An anderer Stelle[2]) hebt er hervor, daß die Brustdrüsenkrebse von Anfang an immer als partielle Verhärtungen oder harte Knoten in der Drüse auftreten, welche nie innerhalb des Drüsengewebes deutlich verschiebbar seien, wie die Fibrome. Die Regel sei, daß ein Drüsenläppchen oder mehrere, dicht nebeneinander liegende Läppchen in einer Mamma zuerst erkranken. Die spätere Erkrankung der zweiten Mamma sei nicht so selten.

Ziegler[3]) weist darauf hin, daß der Krebs der Brustdrüse meist in Form von Knoten auftrete, welche gegen die Umgebung nicht scharf abgegrenzt seien und durch infiltratives Wachstum sich auf die benachbarten Gewebe verbreiten.

Nach Orth[4]) sitzen die Mammakrebse zum Teil zentral, unter oder selbst an der Warze, zum Teil mehr peripherisch, besonders gerne in dem lateralen Abschnitte,

---

[1]) Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. 7. Aufl. 1875. S. 773.

[2]) Deutsche Chirurgie. Die Krankheiten der Brustdrüse. 1880.

[3]) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 10. Aufl. 1902. S. 963.

[4]) Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1893. Bd. II. S. 675.

bald mehr im oberen, bald mehr im unteren Quadranten; ein Teil trete in Form von umschriebenen Knoten auf, ein anderer in diffuser Verhärtung als infiltrierter Krebs. Die diffusen Krebse könnten sehr rasch die ganze Drüse einnehmen und seien nicht wie die knotigen, seitlich von der Mamilla, sondern direkt unter derselben gelegen. Die diffusen Krebse erreichten bei weitem nicht die Größe der knotigen, vielmehr könne gerade bei ihnen das Gesamtvolumen der karzinomatösen Drüse erheblich kleiner sein als das der normalen.

Nach Tillmanns[1]) kommt das Karzinom der Brustdrüse besonders bei Frauen im Alter von 40—45—55 Jahren vor, es ist viel seltener bei Männern. Das Mammakarzinom ist gewöhnlich nur einseitig vorhanden, nur selten erkranken beide Brustdrüsen gleichzeitig oder nacheinander.

Das Karzinom beginnt in der Regel als schmerzlose partielle Verhärtung, als ein harter, in der Brustdrüse nicht verschiebbarer Knoten, welcher sehr oft durch Zufall von den Kranken entdeckt wird. Nicht selten werden die Frauen auch durch stechende Schmerzen auf den Knoten aufmerksam. Das Wachstum des Karzinoms ist sehr verschieden: bald schneller, bald langsamer.

Perthes[2]) bemerkt, daß das Carcinoma mammae zuerst nur bei Palpation der Mamma als ein Tumor erscheint, der sich durch seine härtere Konsistenz sehr deutlich von der Umgebung abhebt. Er sei in der Mamma nicht frei verschieblich und zeigte eine leicht höckerige, auf jeden Fall nicht ganz glatte Oberfläche.

Aus diesen kurz angeführten Literaturangaben ist ersichtlich, daß das gleichzeitig beiderseitige Auftreten von Brustdrüsenkrebsen sehr selten ist, und daß eine diffuse

[1]) Lehrbuch der speziellen Chirurgie. 5. Aufl. 1897. Bd. I. S. 645.

[2]) Lehrbuch der Chirurgie von Wullstein und Wilms. 1908. Bd. I. S. 513.

Infiltration der ganzen Brustdrüsensubstanz durch Krebs zu den selteneren Formen des Mammakarzinoms gehört. Professor Poppert nimmt an, daß eine diffuse krebsige Infiltration der Brustdrüse dann eintritt, wenn gleichzeitig eine Entzündung der Drüsensubstanz und der Umgebung vorhanden ist oder vorausgeht. Es mag das klinisch gewiß deutlich hervortreten und für viele Fälle Bedeutung und Geltung haben; in dem beschriebenen Falle ist aber weder makroskopisch noch mikroskopisch irgend ein Befund zu erheben gewesen, der für das Vorhandensein eines entzündlichen Prozesses sprechen würde.

Von dem größten Interesse ist es nun ferner, daß beide Brustdrüsen in durchaus gleicher und übereinstimmender Weise in toto krebsig infiltriert sind, daß also diese seltenere Form des Mammakarzinoms doppelseitig aufgetreten ist, nach der kurzen Krankengeschichte zuerst in der rechten, dann eine kurze Zeit darauf in der linken Brustdrüse.

In der Tat erkrankt wesentlich häufiger die eine Drüse nach der anderen, wobei verschieden große Intervalle verfließen können. In den von Paul Schmidt[1]) angeführten 7 Fällen von doppelseitigen Brustdrüsenkrebsen verfloß zwischen der Erkrankung der einen Mamma und der der anderen ein Zeitraum von meistens 1—7 Jahren. Nur in einem Falle wurde der Krebs der zweiten Drüse nach ungefähr $5^1/_2$ Monaten und in einem anderen nach 7 Wochen bemerkt. Torök und Wittelshöfer[2]) fanden unter 351 Fällen den Brustdrüsenkrebs 161 mal rechts, 144 mal links und nur 46 mal beiderseits. Herr Dr. Reisinger in Mainz beobachtete, wie ich einer freundlichen brieflichen Mitteilung entnehme, unter 230 Mammakarzinomen 2 doppelseitige, die aber zu verschiedenen Zeiten,

[1]) Beiträge zur Statistik der Mammakarzinome. Dissertation. Göttingen. 1902.

[2]) Archiv für klinische Chirurgie. Bd. 25. 1880. S. 873.

in Intervallen von mehreren Jahren, auftraten und natürlich auch zu verschiedenen Zeiten operiert worden waren. Derartige Beobachtungen sind jedenfalls etwas häufiger, und es ist aus allen den bisher zitierten Angaben nicht zu ersehen, ob nicht auch solche zu ganz verschiedenen Zeiten operierte Fälle unter den doppelseitig aufgetretenen Brustdrüsenkrebsen verzeichnet sind. Sollte das der Fall sein, so würde das Vorkommen, wie das beschriebene in dem beide Brustdrüsen gleichzeitig amputiert werden mußten, weil sie so schnell hintereinander erkrankt waren, als ein noch selteneres Ereignis zu betrachten sein. Herr Professor Poppert hat unter dem reichlichen Material der hiesigen Klinik jedenfalls keinen solchen oder annähernd ähnlichen Fall zu sehen Gelegenheit gehabt; dagegen hat er allerdings auch nur ganz vereinzelte Beobachtungen zu verzeichnen, in denen es innerhalb mehrerer Jahre zu Amputation beider Brustdrüsen wegen Krebs gekommen war. Unter solchen Verhältnissen muß immer wieder die Frage entstehen, ob es sich nicht um Metastasen handelt, besonders wenn, wie ja gewöhnlich, Knoten auftreten; bei einer diffusen krebsigen Totalinfiltration erst der einen und nach sehr kurzer Zeit auch der anderen Brustdrüse, wie in dem mitgeteilten Falle ist dagegen gar nicht daran zu denken, daß eine Metastase in der anderen Brustdrüse vorliegen könnte; bei der so vollkommenen Übereinstimmung im Bau der Geschwülste wird man ohne jeglichen Zweifel eine gleichzeitige primäre autochtone Entwickelung des Krebses in beiden Brustdrüsen anzunehmen haben, wobei das Wachstum des Krebses der einen Seite ein schnelleres war. Die Frage, ob es sich dagegen um eine Metastase in die andere Brustdrüse handelt, wenn die Entwickelung beider zeitlich weit auseinander steht, fällt zusammen mit der gleichen Frage der doppelten Ovarialkarzinome, die später noch besprochen werden soll. Zunächst wird aber fest-

zustellen sein, ob die in dem beschriebenen Falle konstatierte Vergrößerung beider Ovarien wirklich auf einer Krebswucherung beruht, und ob diese als eine Metastase der Brustdrüsengeschwülste aufzufassen ist, was naturgemäß nur durch eine mikroskopische Untersuchung geschehen kann. Diese wurde ausgeführt an Schnitten, die aus verschiedenen Partien beider Ovarien entnommen waren; ferner wurde eine ganze Scheibe aus dem größeren Ovarium, parallel der auf der anliegenden Tafel abgebildeten Schnittfläche in toto eingebettet. Die von diesem Stücke erhaltenen Schnitte, die ebenso wie die anderen teils mit Hämatoxylin und Eosin und nach van Gieson, teils auf elastische Fasern und auf Fibrin gefärbt wurden, gaben vorzügliche Übersichten über das Verhalten und die Anordnung der Geschwulst innerhalb des Ovariums.

Die Betrachtung der Schnitte mit schwacher Vergrößerung lehrt, daß die Vergrößerung der Ovarien tatsächlich durch eine Geschwulst und zwar durch eine exquisit alveoläre Epithelgeschwulst bedingt ist, und daß eine so vollständige Übereinstimmung zwischen den mikroskopischen Bildern der Ovarien und der Brustdrüsen besteht, daß man bei Einstellung geeigneter Vergleichsobjekte nicht zu entscheiden imstande ist, von welchem der genannten Organe die Präparate stammen.

Beide Ovarien zeigen bei der mikroskopischen Untersuchung durchaus das gleiche Verhalten. Die Geschwulstzellen haben eine geringe Menge eines homogenen, sehr zarten Protoplasmas und einen im Verhältnis großen dunkelgefärbten, chromatinreichen Kern. Nur dort, wo die Zellen nicht unter dem Druck des dichten bindegewebigen Stromas stehen, wie in später zu besprechenden, außerhalb der Ovarialkapsel gelegenen Herden, ist das Zellprotoplasma etwas reichlicher und der Charakter zarter Drüsenzellen an diesen Geschwulstzellen ungemein typisch ausgesprochen. Das Stroma besteht zum

weitaus größten Teil aus schmalen ziemlich kernreichen Fibrillenbündeln, die rundliche oder langgestreckte, mit Krebszellen gefüllte Alveolen umgrenzen; oft findet sich ein äußerst zierliches Netzwerk feinster Bindegewebsfibrillen, in das die Krebszellen oft nur in ein- oder zweizelligen Reihen eingelagert sind. Eigentlich recht selten finden sich Partien, in welchen das Bindegewebe reichlicher entwickelt und wohl auch dichter gefügt und kernärmer ist; die Krebsalveolen liegen dadurch wohl weiter von einander entfernt, in ihrer Größe und Form sind aber Differenzen nicht zu bemerken; auch war an keiner Stelle der zahlreich untersuchten Schnitte ein Zerfall oder Untergang der Krebszellen mit Bildung einer Krebsnarbe zu konstatieren. Die Krebsstränge sind vielfach senkrecht zur Ovarialoberfläche gerichtet, doch findet man ebenso oft auch ganz runde Alveolen, die eigentlich an Menge vorherrschen. Es muß ferner hervorgehoben werden, daß an vereinzelten, meist mehr oder weniger scharf begrenzten Stellen in ähnlicher Weise wie in den Brustdrüsen die Krebsalveolen alle weiter und mit dicht gedrängten Zellen erfüllt sind, während das bindegewebige Stroma nur aus einigen wenigen feinsten Bindegewebsfibrillen besteht. Inmitten der in solcher Weise angeordneten Krebsmassen erkennt man hin und wieder größere, rundliche oder längliche ovale Räume, welche teils nur mit einer 3—4 reihigen Schicht von typischen Krebszellen ausgekleidet und mit einer feinkörnig geronnenen Masse erfüllt sind, teils aber solide aus Krebszellen bestehende Pfröpfe enthalten. An den letzteren, welche sich hauptsächlich in der Zona vasculosa der Ovarien finden, erkennt man, besonders wenn sich die Krebspfröpfe von der Innenwand zurückgezogen und sich somit als Füllmaterial präformierter Räume erwiesen hatten, eine deutlich ausgebildete auskleidende Endotheltapete; es darf daraus geschlossen werden, daß es sich um erweiterte, mit Krebszellen ausgefüllte Lymph-

gefäße handelt. Auch läßt sich vielfach nachweisen, daß Krebsherde größere Blutgefäße auf weitere Strecken hin umscheiden, und daß diese in den perivaskulären Räumen ihren Anfang nehmen, denn mehrfach wurden diese erweitert und mit geronnener Lymphe gefüllt gefunden, der isolierte Krebszellenhaufen beigemischt waren.

Hiernach zeigen die Präparate aus den Ovarien tatsächlich ein dem früher von der Brustdrüse beschriebenen durchaus gleiches Bild. Die Zellgröße, die Form und die Charaktere, sowie auch die Anordnung der Geschwulstzellen und ihr Verhältnis zum bindegewebigen Stroma verhalten sich genau wie in den Brustdrüsenkrebsen. Es besteht also gar kein Zweifel, daß es sich in beiden Ovarien um einen Krebs und zwar um diejenige Form desselben handelt, welche man als Carcinoma simplex bezeichnet. Bevor ich auf die Frage eingehe, ob eine primäre oder metastatische Geschwulst vorliegt, seien zunächst noch einige Besonderheiten besprochen, welche durch den Sitz der Krebsgeschwulst in den Ovarien bedingt sind.

Makroskopisch machte es den Eindruck, als ob die Rindenpartie des Ovariums von zahlreichen, einzelnen, dicht gedrängten Geschwulstknoten durchsetzt war, so daß dazwischen einige kleine Partien frei von Geschwulstgewebe zu sein schienen, wie die Abbildung 2 der anliegenden Tafel zeigt. Die mikroskopische Untersuchung hat ergeben, daß von Krebsmassen völlig freie Partien an keiner Stelle der Ovarienoberfläche vorhanden sind. Wohl wechselt die Größe der Alveolen und die Dichtigkeit in der gegenseitigen Lagerung derselben etwas, doch ist, wie die Betrachtung der großen durch die ganze Ovarialgeschwulst gelegten Schnitte beweist, ein solches Verhalten der Krebsalveolen nicht die Ursache für die makroskopisch erkennbare knotige Abgrenzung, finden sich doch auch an den scheinbar freien Stellen reichliche Krebs-

zellenherde. Die Ursache für jene knotige Begrenzung der Geschwulstmasse ist vielmehr keine einheitliche; teils finden sich schmale, mit Lymphe gefüllte Spalten, teils durch die Krebswucherung zusammengedrängte bindegewebige Ovarialreste, teils Züge größerer Blutgefäße, durch welche jene nur makroskopisch erkennbare Abgrenzung erzeugt wird. Die Hauptsache ist, worauf besonders noch hingewiesen werden soll, daß jene knotige Anordnung nicht wie man vermuten könnte, durch die krebsige Infiltration präformierter Räume bedingt worden ist. Damit soll aber keineswegs geleugnet werden, daß die Krebswucherung anfangs nur einzelne zirkumskripte Knoten bildete, die sich später diffuser über das ganze Organ ausgebreitet haben. Auch die aus dem makroskopischen Befund gemachte Annahme, daß die Geschwulstmassen die Ovarialkapsel fast allenthalben durchwachsen und von der letzteren nur jene gelblich-bräunlich gefärbten, scharf begrenzten, spangenartigen Reste zurückgelassen hätten, hat durch die mikroskopische Untersuchung eine Bestätigung nicht erfahren; diese hat sogar fast das Gegenteil ergeben. Die oberste Schicht beider Ovarien wird vielmehr von einer derben Bindegewebslage aus innig einander durchflechtenden Zügen in stellenweise ansehnlicher Dicke gebildet. Ein Keimepithel ist auf der erhaltenen Albuginea nicht nachweisbar; es besteht aber wohl kein Zweifel, daß dasselbe mechanisch bei der Operation oder später bei der Untersuchung und Demonstration weggewischt worden ist, denn es besteht kein Grund dafür, daß es zu Grunde gegangen sein sollte. An zahlreichen Stellen reicht die Krebswucherung durch diese derbe, kernreiche bindegewebige Schicht hindurch, bis nahe an die Oberfläche. An den Stellen aber, an welchen man jene warzenartigen Auflagerungen findet, ist gerade die Ovarialoberfläche durchbrochen und die Krebswucherung in mehr oder weniger polypöser Form an der Ober-

fläche zu Tage getreten. An diesen, in den mannigfaltigsten Formen, meist in zusammengedrückter Pilzhutform mit stark überhängenden Rändern auftretenden kleinsten Krebsknoten erkennt man, wie schon erwähnt, besonders schön die Form der hier voll zur Entfaltung gekommenen Krebszellen. Das Krebsstroma dieser Oberflächenknötchen ist ebenso spärlich, wie dasjenige im Ovarialtumor und steht mit dem des letzteren in nachweisbar direktestem Zusammenhang. In dem sehr spärlichen Stroma dieser Knötchen finden sich verhältnismäßig sehr große mit Blut strotzend gefüllte Blutgefäße, und die oberste Schicht dieser Krebsknötchen wird oft nur aus solchen Blutgefäßen und unregelmäßigen Bluträumen gebildet, welche von einer wechselnd dicken Schicht fast homogener wie im Guß erstarrter fibrinähnlicher Massen überlagert sind. Manchmal fehlen solche Gefäße und Blutungen oder Bluträume ganz oder sind nur spärlich vorhanden; oft genug ist auch die Krebswucherung an der Oberfläche nur gering, ragt vielleicht nur knopfförmig über dieselbe vor; stets ist aber, sobald die Krebszellen die Albuginea durchbrochen und das Keimepithel zerstört haben, jene fibrinöse Gerinnungsmasse, welche makroskopisch als gelblich-bräunliche spangenartige Auflagerung imponierte, vorhanden, als ein Zeichen dafür, daß die Krebszellen nach Zerstörung des Keimepithels Entzündung erregend auf das Peritoneum gewirkt haben. Es dürften hier ohne Zweifel multiple kleine lokale Peritonitiden vorliegen; die ausgeschiedene fibrinöse Gerinnungsmasse hat wohl den Zweck, die Entzündung zu lokalisieren. Diese Fibrinmassen sind es, welche besonders weit allseitig überhängen und die benachbarte Ovarialoberfläche bedecken. Überall, wo ein derartiger Schutz für das Keimepithel gegenüber den bei der Operation und später einsetzenden mechanischen Verletzungen vorhanden ist, erscheint dasselbe in ganzer Ausdehnung erhalten

und zwar ist dasselbe nicht vergrößert und geschwollen. Daher dürfte das Keimepithel an der übrigen Ovarialoberfläche sicher nur mechanisch zu Grunde gerichtet worden sein.

In der von Krebs noch völlig freien Rindenschicht der Ovarien finden sich innerhalb der hier eng verflochtenen spindelförmigen Zellen ganz vereinzelte Eifollikel mit ganz charakteristischem Epithel, während die Ovula fast ausnahmslos schwer verändert sind, zum Teit gequollen und homogen erscheinen, zum größeren Teil aber in Zerfall begriffen zu sein scheinen. Das ungleichmäßig körnige Protoplasma ist mehr oder weniger stark zerbröckelt, während die Grenzen des Kernes noch leidlich erhalten sind, das Chromatin aber zersprengt und verklumpt erscheint; in den höchsten Graden der Veränderung erkennt man bei ziemlich gut erhaltenem Follikelepithel an Stelle des Ovulums nur einen kleinen Haufen körnig vakuolisierten Protoplasmas. An der Grenze zwischen der erhaltenen Zona albuginea und der vom Krebs ergriffenen Partie des Ovariums, ja selbst innerhalb der Krebsmassen erkennt man nun ferner Gebilde, die eine große Ähnlichkeit mit Follikeln haben und diese wohl vorzutäuschen imstande sind. Es sind das etwas verschieden große, ausgesprochen kugelige Gebilde, die oft größer sind als die Follikel und Hohlräume darstellen, die von einer einfachen Lage flacher zylindrischer Zellen ausgekleidet sind und einen das Lumen nicht völlig ausfüllenden körnigen Protoplasmaklumpen enthalten, dessen Ränder wie zerfetzt erscheinen und der einen großen scharf begrenzten Kern besitzt, dessen schwach färbbares Chromatin stark gekörnt ist. Es macht vielfach ganz direkt den Eindruck, als handele es sich um Follikel, deren Follikelepithel von hineingewachsenem Krebsepithel ersetzt ist; daß das erstere in Krebsepithel übergegangen sein sollte, wie das Robischon[1]) für

[1]) Über Ovarialkarzinom nebst Mitteilung zweier Fälle von solchen. Dissertation. Greifswald 1895.

seinen Fall annimmt, erscheint völlig ausgeschlossen. Übrigens hat Stickel[2]) einwandsfrei nachgewiesen, daß es sich auch in der Beobachtung von Robischon um Metastasen eines später nachgewiesenen Magenkrebses handelt, und daß sicher sei, daß weder primär noch sekundär das Follikelepithel in Wucherung geraten war, dieses an der Krebsbildung jedenfalls ganz unbeteiligt gewesen sei. Es ist gar nicht zu bezweifeln, daß jene follikelähnlichen Bildungen in dem beschriebenen Falle durch sekundäre Degeneration und Erweichung der zentral gelegenen Zellen innerhalb solider Krebszellenzapfen entstanden sind, wie in dem Falle von Stickel durch schleimige Degeneration; es ist nur merkwürdig, daß diese so häufig als cystisch dilatierte Primordialfollikel beschriebenen Gebilde, die tatsächlich aber nur ei- oder follikelähnliche, zentral gelegene Degenerationsherde der quer getroffenen Krebszellenstränge darstellen, im ganzen recht selten sind.

Gut erhaltene Corpora fibrosa waren gegen den Hilus der Ovarien zu nur ganz vereinzelt aufzufinden; aber auch deutliche Reste derselben, wie sie infolge partieller Durchwucherung von den Krebsepithelien zustande gekommen waren, sind sehr selten anzutreffen; auch konnte über den Modus der Zerstörung und über die Infiltration der vorher wohl zur Erweichung gebrachten äußerst derb sklerosierten Gewebe dieser Körper besonderes nicht eruiert werden.

Das bisher geschilderte mikroskopische Verhalten der Geschwülste zwingt ganz direkt zu der Annahme, daß die in den Ovarien nachgewiesenen Krebsmassen als von den Krebsen der beiden Brustdrüsen ausgehende Metastasen aufzufassen und zu deuten sind, denn das histologische Bild des Krebses beider Organe stimmt nicht nur in jeder Beziehung überein, sondern entspricht in

[1]) Archiv für Gynäkologie. Bd. 79. 1906.

allen Punkten dem bekannten Bilde des Carcinoma simplex der Mamma, wie es in den Ovarien primär absolut nicht vorkommt; denn selbst die primären Krebse des Ovariums, die nach der Anschauung einiger Autoren von dem Keimepithel oder von dem Follikelepithel ausgehen sollen, sind in ihrem histologischen Verhalten grundverschieden von dem geschilderten. Stickel sagt zwar: „jedenfalls kann man diese Bilder, die kleine Epithelien in kürzere oder längere Reihen angeordnet und eingebettet in ein aus dünnen Bindegewebsfibrillen gebildetes Netzwerk zeigen, geradezu als typisch für die metastatischen Eierstockskrebse nach Magenkarzinom bezeichnen.“ Diese Behauptung ist in dieser allgemeinen Form sicherlich nicht richtig, denn sie würde bei tatsächlich gleichem Verhalten der Krebszellen in den Ovarialgeschwülsten ebenso gut auf den von mir beschriebenen Fall passen, als auch für die primären Mammakarzinome Geltung haben.

Bei der Erörterung der Frage, auf welchem Wege die Metastasenbildung in den Ovarien zustande gekommen ist, dürfte die Implantation der Krebszellen von der Oberfläche der Ovarien aus in das Gewebe derselben auszuschließen sein, wie das zweifellos sehr häufig bei einem Krebs eines anderen Bauchorgans vorkommt und von Kraus[1]), Schlagenhaufer[2]), Polano[3]), Sitzenfrey[4]) u. A. beschrieben worden ist; der letztere konnte sogar implantierte Karzinomzellen zwischen dem Keimepithel nachweisen. Da das Zustandekommen eines solchen Vorganges das Vorhandensein freier Krebszellen innerhalb des Peritonealsackes zur Voraussetzung hat, so

---

[1]) Monatsschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie. Bd. 14. 1901.
[2]) Monatsschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie. Bd. 15 1902.
[3]) Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie 12. 1907. und Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie. Bd. 51. 1904. S. 1.
[4]) Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Bd. 19. 1908. S. 372.

kommt ein solcher Modus der Metastasenbildung für den beschriebenen Fall, wie bereits erwähnt, sicher nicht in Betracht, zumal die Krebswucherung meistens verhältnismäßig weit von der Ovarialoberfläche entfernt blieb und nur an ganz umschriebenen Stellen über dieselbe hinausgegangen war. An diesen Stellen konnte man sich aber auf das Bestimmteste davon überzeugen, daß die Krebswucherung von innen nach außen, auf die Oberfläche der Ovarien fortgeschritten war, und daß derselben eine lebhafte Gefäßneubildung vorauszugehen schien, was für die ganze Frage von nicht geringer Bedeutung sein dürfte.

Als einzige Möglichkeiten für den Weg, auf dem die Metastasenbildung in den Ovarien zustande gekommen war, bleiben demnach der Lymph- und Blutweg. Kaufmann (l. c. S. 934) sagt darüber folgendes: „1. Der retrograde Lymphweg. Dabei gelangen die Krebszellen in den Lymphgefäßen in den Hilus des Ovariums". Er teilt einen Fall von Magenkarzinom mit Peritonealkarzinose mit, in welchem der retrograde Transport auf dem Lymphweg erfolgt war. Dasselbe könne auch bei Mammakrebs der Fall sein, wobei die Lymphbahnen von Pleura und Peritoneum und auch die großen Lymphdrüsensysteme die Metastase vermittelten. Allerdings kämen nach Mammakrebs auch 2. hämatogene Metastasen in den Ovarien vor. Er erwähnt einen Fall von einer 40 jährigen Frau mit Mammakrebs, in dem beide Ovarien ergriffen waren; in einem anderen Fall einer 57 jährigen Frau mit osteoplastischer Karzinose nach Mammakarzinom waren beide Ovarien wenig vergrößert, frei beweglich, durch und durch auf das dichteste von Krebs infiltriert, während das Peritoneum ganz frei war. In der Regel aber komme bei den sekundären Ovarialkarzinomen nach Mammakrebs der Lymphweg in Betracht, was Kaufmann in zahlreichen Fällen gesehen habe.

Für den mitgeteilten Fall ist die Entscheidung, auf welchem Wege die Metastasierung erfolgt ist, nicht mit Sicherheit möglich. Ob die Axillardrüsen befallen waren, ist ebenso unbekannt, als ob die Lymphbahnen der Pleura oder des Peritoneums erkrankt waren; es wurde bloß mitgeteilt, daß die Sektion andere Geschwulstbildungen nicht ergeben habe und die Unterleibshöhle insbesondere frei von solchen gewesen sei. Auch das, was die mikroskopische Untersuchung der exstirpierten Organe in dieser Beziehung ergeben hat, ist nicht imstande, den Weg, auf dem die Metastasenbildung stattgefunden hatte, mit Sicherheit zu weisen. In den Brustdrüsenkrebsen fanden sich zweifellos Stellen, welche für eine Durchwucherung der Blutgefäßwände durch die Krebszellen zu sprechen schienen, in den Ovarien aber war ein solcher Nachweis nicht zu führen, während hier in sehr viel größerem Umfange eine Erfüllung erweiterter Lymphspalten durch Krebszellen zu konstatieren war, die sich besonders deutlich in einer Anhäufung von Krebszellen in den perivaskulären Lymphräumen der größeren Blutgefäße des Ovarialhilus dokumentierte. Unter diesen Verhältnissen wird man wohl der Annahme eher zustimmen können, welche mit der Voraussetzung rechnet, daß nach der Erfahrung anderer der Lymphweg für die Metastasen aus einem Mammakrebs in die Ovarien der entschieden beschrittenere ist. Es ist eigentlich sehr wunderbar, daß die Metastasen sich in so weit entfernten Organen finden und zudem noch in beiden paarig angelegten Ovarien. Derartige Vorkommnisse sprechen doch dafür, wie Borst[1]) annimmt, daß die chemische Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit der einzelnen Lokalitäten, nach welchen Geschwulstzellen verschleppt werden, offenbar höchst verschieden sein muß, da ja der Stoffwechsel jedes einzelnen Organs ein anderer sei. Es werden also irgendwo ein-

[1]) Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. I. Bd. S. 68.

geschleppte Tumorzellen nicht überall die zusagenden Existenzbedingungen finden. Hierauf beruht es vielleicht, daß manche Organe so überaus selten von Metastasen heimgesucht werden; wie sich die Ovarien in dieser Beziehung verhalten, soll später besprochen werden.

Zunächst sei untersucht, ob sich gerade häufig Metastasen in die Ovarien nach primärem Krebs der Brustdrüse finden. Ein gewöhnliches Vorkommen ist es jedenfalls nicht; gewöhnlich rechnet man dabei mit Metastasen in die Lymphdrüsen, die Pleura, die Leber und vor allen Dingen in die Knochen. Doch kommen Metastasen in die Ovarien häufig genug vor. Abgesehen von den bereits erwähnten Beobachtungen von Kaufmann hat Chiari[1]) einen Fall beschrieben, der auf dem Blutwege zustande gekommen war; das gleiche scheint zu gelten für den von Hallauer[2]) und den von diesem zitierten Fall von Sturzenegger. Stickel hat mehrere Fälle (X, (XI, XII u. XIII) sehr genau mitgeteilt; er kommt zu dem Resultat, daß man bei jedem Fall von primärem Krebs der Mamma, des Magens, der Gallenblase oder des Darms eine genaue Genitaluntersuchung vornehmen müsse und das Augenmerk besonders auf die Ovarien zu richten habe, bevor zu einer eingreifenden Operation geschritten wird. Man dürfe nicht außer Acht lassen, daß die Ovarien schon krebsig erkrankt sein können, wenn die Bauchhöhle noch völlig frei von Metastasen ist. Andererseits sei bei Verdacht auf doppelseitige krebsige Erkrankung der Ovarien auf das Eifrigste auf einen Primärkrebs zu fahnden. Grawitz[3]) hat einen solchen Fall beschrieben, der eine 69 jährige Frau betraf, bei der 10 Monate früher die rechte Mamma exstirpiert war. Beide Eierstöcke waren fast von der Größe eines Gänseeies, die Kapseln ver-

[1]) Wiener klinische Wochenschrift. 1905. Nr. 9.

[2]) Zeitschrift für Gynäkologie. Bd. 63. 1908.

[3]) Virchow's Archiv. Bd. 86. 1881. S. 166.

dickt und lederartig derb, grauweiß. Auch hier beruhte die Vergrößerung der Ovarien auf einer Einsprengung zahlreicher haselnußgroßer, konfluierter Tumoren in der Randzone der Ovarien, während die zentralen Gewebsabschnitte in eine weiche, beinahe myxomatös aussehende, wässerig durchtränkte Sulze umgewandelt waren. Török und Wittelshöfer fanden unter 72 000 Sektionen im Wiener pathologischen Institut 366 Fälle von Mammakarzinom. Von diesen hatten, wie bereits erwähnt, 220 Metastasen in den inneren Organen verursacht, und dabei waren die Ovarien nicht weniger als 26 mal betroffen, also verhältnismäßig häufig.

Zahn[1]) teilt einen weiteren Fall mit, der eine 46 Jahre alte Frau betraf, die an einem Mammakarzinom operiert worden war. Beide Ovarien waren vergrößert, und in beiden fanden sich auf dem Durchschnitt einige bis kirschkerngroße Geschwulstknoten. Diese hatten mikroskopisch dieselbe Struktur wie der Mammakrebs. Die in beiden Ovarien gefundenen Krebsknoten waren also sekundärer Natur. Er fand unter 2541 Sektionen 10 Frauen mit Mammakarzinom. Bei 8 von diesen 10 Fällen fanden sich Metastasen in inneren Organen. In Bezug auf die eben angeführte Statistik von Török und Wittelshöfer führt Zahn folgendes aus: „Wenn es nun erlaubt wäre, bei einer so niedrigen Zahl, wie der meinigen, das Verhältnis weiter zu berechnen, so würde sich daraus ergeben, daß die beiden statistischen Zahlen sekundärer Eierstockskarzinome nach primären Brustdrüsenkarzinomen fast genau übereinstimmen, indem die hiesige die dortige nur um ein Zehntel übertrifft."

Es ließen sich aus der Literatur noch mehr Beispiele dafür anführen, daß bei Karzinomen der Brustdrüse, mit oder ohne peritonealer Aussaat in einem oder beiden Ovarien metastatische Karzinome gefunden wurden, so daß

---

[1]) Virchow's Archiv. Bd. 117. 1889. S. 33.

es wohl nicht mehr zu bezweifeln ist, daß Metastasen in den Ovarien bei Mammakarzinom recht häufig sind, — eine Beobachtung wie die beschriebene, in welcher beide Brustdrüsen fast gleichzeitig diffuse krebsig infiltriert und nahezu zu gleicher Zeit beide Ovarien von zahlreichen metastatischen Krebsknoten durchsetzt waren, konnte aber trotz eifrigen Nachsuchens nicht nachgewiesen werden. In einem kürzlich hier zur Sektion gekommenen Falle fanden sich bei einer 66 Jahre alten Frau mit einem beschränkten lokalen Rezidiv in der Narbe der linken Brustseite beide Ovarien in große metastatische Krebsknoten umgewandelt; hier war aber eine ganz diffuse miliare Karzinose des Peritoneums vorhanden.

Aber nicht nur bei den primären Brustdrüsenkrebsen, sondern auch bei anderen Geschwülsten der Mamma scheinen Metastasen in den Ovarien nicht selten vorzukommen, wie ein anderer vor einiger Zeit hier sezierter Fall beweist. Es handelte sich um eine 47 Jahre alte Frau, bei der vor fast einem Jahre ein Riesenzellensarkom der linken Mamma exstirpiert worden war. Es war bald ein lokales Rezidiv aufgetreten, und bei der Sektion fanden sich, neben mehrfachen Metastasen in den Knochen, der rechten Nebenniere und den Nieren, beide Ovarien in große Geschwülste, von dem Charakter des primären Brustdrüsentumors umgewandelt.

Zieht man nun aber nicht nur die nach Mammakrebsen auftretenden, sondern die metastatischen Ovarialkrebse überhaupt in Betracht, so kann man wohl sagen, daß diese recht häufig beobachtet werden, besonders seitdem man in allen Fällen von Krebs irgend eines Organs, besonders des Unterleibes, die Ovarien, selbst wenn sie nicht vergrößert sind, mikroskopisch auf Krebsmetastasen untersucht. Wenn Kaufmann sagt, die Häufigkeit der sekundären Ovarialkrebse sei den Pathologen längst bekannt, den Gynäkologen erst viel später bekannt geworden,

so entspricht das wohl nicht ganz den Tatsachen. Birsch-Hirschfeld z. B. bezeichnete die metastatischen Karzinome des Ovariums sogar für selten. Andererseits ist wieder Pfannenstiel[1]) der Meinung, daß die metastatischen Ovarialkarzinome wohl häufiger sind, als man früher annahm, doch werde „zurzeit im allgemeinen ihre Möglichkeit überschätzt". Nach Pfannenstiel scheint es häufiger zu sein, daß bei voneinander entfernt liegenden Organen das Ovarium das sekundär befallene ist (also bei Magen, Darm, Gallenblase usw.), während bei benachbarten Organen (also Tube, Uterus, benachbarte Därme) das Ovarium häufiger als Sitz der protopathischen Erkrankung anzusehen ist. Wie die Verhältnisse bei Erkrankung von Mamma und Ovarien liegen, bedürfe noch weiterer Forschung.

Nachdem somit die große Häufigkeit sekundärer, metastatischer Ovarialkrebse festgestellt ist, hat es den Anschein, als wenn der bekannte Satz von Virchow[2]), daß fast alle diejenigen Organe, welche eine große Neigung zu protopathischer Geschwulstbildung zeigen, eine sehr geringe Neigung zu metastatischer darbieten und umgekehrt, nicht mehr für das Ovarium Geltung hat, denn bekanntlich kommen im Ovarium ungeheuer häufig primäre Geschwülste vor. Wenn man aber diesen Satz im Sinne Virchow's nur auf gleichartige Geschwülste bezieht, also beispielsweise nur auf die Krebse, so dürfte er zweifellos noch die volle Geltung haben. Als Ausgangspunkt für die primären Ovarialkrebse galt bisher das Keimepithel und das Follikelepithel. Es liegt aber kein einziger einwandsfreier Befund vor, welcher die Entstehung einer Geschwulst, geschweige denn eines Krebses aus dem Epithel des Follikels beweist; und von dem Keimepithel können höchstens nur die seltenen, oberfläch-

[1]) Veit, Handbuch der Gynäkologie. Bd. 4. 1908. S. 189.
[2]) Die krankhaften Geschwülste. Bd. I. 1863. S. 69.

lichen papillären Krebse des Ovariums hergeleitet werden. Alle anderen Geschwülste des Eierstockes, die man allerdings recht häufig als Karzinome bezeichnet, sind entweder gar keine typischen epithelialen Krebse oder gehen von epithelialen Zellen aus, die als normale Bestandteile des Ovariums nicht vorkommen. Also sind primäre von typischen Epithelzellen des Ovariums ausgehende Krebse sicher sehr selten und somit besteht auch fernerhin jener oben zitierte Satz Virchow's zu Recht.

Obgleich es nach dem Verlauf der Erkrankung den Anschein hatte, als wenn die Geschwulstbildung in dem mitgeteilten Falle zuerst in dem rechten Ovarium aufgetreten sei, hat die Untersuchung positiv sicher festgestellt, daß es sich um multiple metastatische Krebse in beiden Ovarien handelt, denn der histologische Befund in allen von der Geschwulst befallenen Organen entspricht in jeder Beziehung dem typischen Bilde eines Carcinoma simplex der Brustdrüse. Der Krebs ist sehr wahrscheinlich in beiden Brustdrüsen nahezu gleichzeitig zur Entwicklung gekommen und hat sehr frühzeitig, noch bevor eine Geschwulstbildung in einer der Brustdrüsen bemerkt worden war, zu Metastasen in beiden Ovarien geführt. Es ist bemerkenswert, daß in dem enorm schnell wachsenden, diffuse infiltrierenden Krebs regressive Prozesse und somit auch zentrale Narbenbildungen und Schrumpfungen nicht vorhanden waren. —

Zum Schluß erlaube ich mir an dieser Stelle, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Bostroem, für die Leitung und gütige Förderung meiner Arbeit den ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Minna Zalelsohn, wurde geboren in Schawly (Schaulen, Rußland) am 28. Februar 1883. Ich besuchte das Mädchengymnasium zu Schawly, wo ich im Jahre 1902 das Maturitätsexamen bestanden habe. 1905 begann ich das Studium der Medizin; die ersten fünf Semester (von Wintersemester 1905 bis Wintersemester 1908) studierte ich an der Universität Bern, die letzten fünf (von Sommersemester 1908 bis Sommersemester 1910) an der Universität Gießen.





Fig. 1.

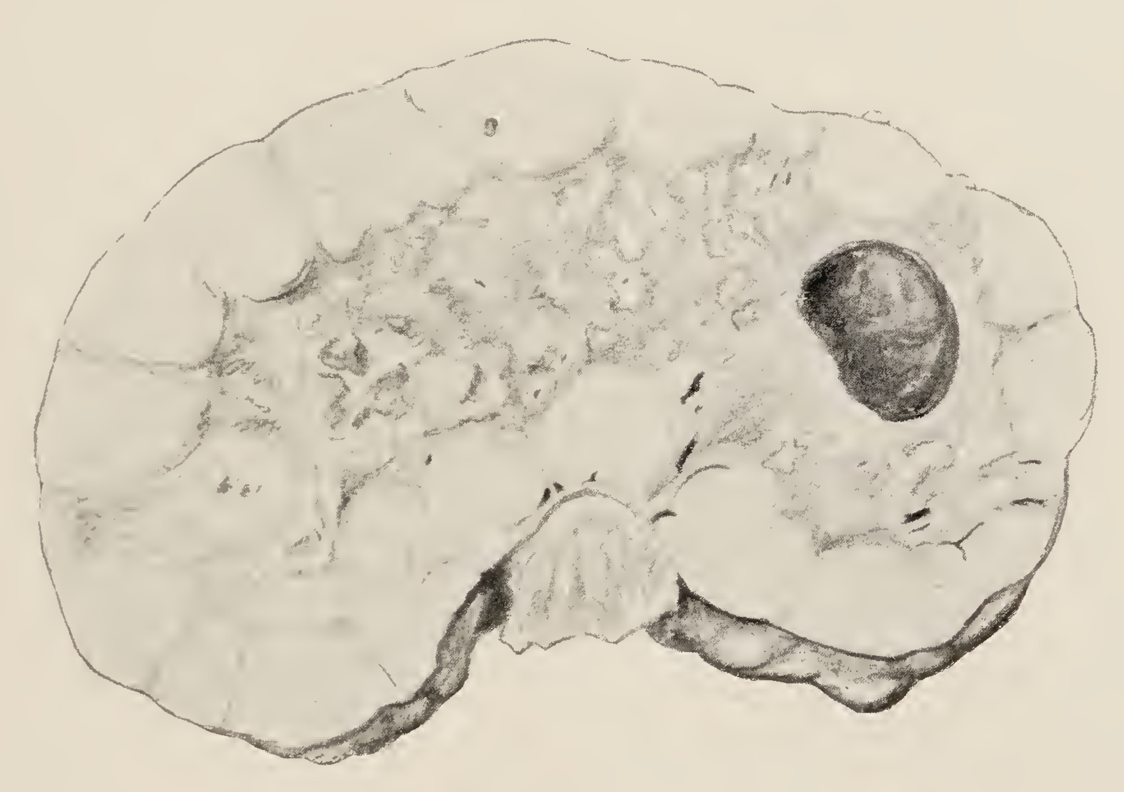


Fig. 2.





